

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 153 608 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.11.2001 Patentblatt 2001/46

(51) Int Cl.7: **A61K 38/36, A61K 38/37,
A61K 38/38**

(21) Anmeldenummer: 01109549.4

(22) Anmeldetag: 18.04.2001

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• Römisch, Jürgen, Dr.
35041 Marburg (DE)
• Stauss, Harald
35232 Dautphetal (DE)
• Stöhr, Hans-Arnold
35083 Wetter (DE)

(30) Priorität: 08.05.2000 DE 10022092

(71) Anmelder: Aventis Behring GmbH
35002 Marburg (DE)

(54) **Stabilisiertes Protein-Präparat und Verfahren zu seiner Herstellung**

(57) Es wird ein stabilisiertes Protein-Präparat beschrieben, das kein Antithrombin III enthält und gegen einen Wirkungsverlust bei der Pasteurisierung durch den Zusatz von Stabilisatoren geschützt ist, welche aus einem oder mehreren Sacchariden in Mischung mit mehr als 0,5 mol/l einer oder mehrerer Aminosäuren aus der Gruppe Arginin, Lysin, Histidin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Asparaginsäure und ihren Salzen oder Glutaminsäure und ihren Salzen bestehen, wobei

jeder dieser Aminosäuren auch noch Glycin und/oder Glutamin zugesetzt sein kann. Es wird außerdem ein Verfahren zur Virusinaktivierung oder Virusabreicherung eines derartigen Protein-Präparates beschrieben, das die vorstehend genannten Stabilisatoren enthält und einer Pasteurisierung oder einer Virusabreicherung durch Filtration, Zentrifugation oder einer Behandlung mit Detergenzien oder bakteriziden oder viriziden Mitteln unterworfen wird.

EP 1 153 608 A1

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein stabilisiertes Protein-Präparat, das therapeutisch aktive Proteine enthält und durch den Zusatz von Stabilisatoren gegen einen Wirkungsverlust oder die Denaturierung der Proteine bei der Pasteurisierung geschützt ist. Außerdem sind Verfahren zur Virusinaktivierung und Virusabreicherung der erfindungsgemäß stabilisierten Protein-Präparate beschrieben. Hierzu gehören u.a. die Nanofiltration und die Behandlung mit bakteriziden oder viriziden Substanzen oder Detergenzien.

[0002] Es ist bekannt, dass bestimmte Proteine in Form von Konzentraten zur Prophylaxe und Therapie unterschiedlicher Krankheiten eingesetzt werden, die durch angeborene oder erworbene Mangelzustände an diesen Proteinen hervorgerufen werden. Als Quelle der therapeutisch angewendeten Proteine dienen dabei besonders das Blutplasma oder Organextrakte. Neuerdings werden auch entsprechende rekombinant oder transgen hergestellte Proteine therapeutisch angewendet.

[0003] Jede der genannten Quellen birgt allerdings das potentielle Risiko einer Einschleppung von infektiösen Organismen wie Bakterien, Viren und Prionen. Deshalb sind auch schon zahlreiche Verfahren entwickelt worden, mit denen einer solchen potentiellen Verunreinigung von Protein-Präparaten entgegengewirkt werden kann. Mit der Pasteurisierung, insbesondere der Erhitzung von Proteinlösungen auf 60° C für einen Zeitraum von 10 Stunden, steht bereits ein sehr effektives Verfahren zur Inaktivierung von infektiösen Viren und anderen Krankheitserregern zur Verfügung, das den Sicherheitsstandard hinsichtlich der Übertragung von Infektionen durch Protein-Präparate entscheidend verbessert hat. Zusätzlich wurden weitere Verfahren entwickelt wie die Behandlung der Präparate mit Detergenzien oder bakteriziden oder viriziden Mitteln. Außerdem kann auch eine mechanische Abtrennung von Organismen, bspw. durch eine geeignete Filtration wie die sogenannte "Nanofiltration" erfolgen.

[0004] Es reicht jedoch nicht aus, Verfahren zur Verfügung zu stellen, die eine zuverlässige Inaktivierung oder Abreicherung von Viren und anderen pathogenen Keimen in Protein-Präparaten sicherstellen. Gleichzeitig muss auch dafür Sorge getragen werden, dass die therapeutische Wirksamkeit des Proteinpräparats nicht durch Maßnahmen zur Virusinaktivierung oder Virusabreicherung beeinträchtigt wird. Deshalb muss den meist auf konformationelle Veränderungen der Proteine zurückzuführenden Veränderungen durch die Zugabe von Stabilisatoren zu der zu erhaltenden Proteinlösung entgegengewirkt werden. Obwohl Stabilisatoren als Zusatzstoffe zu Protein-Präparaten bereits allgemein Verwendung finden, muss deren qualitative und quantitative Zusammenstellung auf bestimmte Proteine oder Proteingruppen ähnlicher physikochemischer Eigenschaften abgestimmt werden. Dabei finden häufig Kohlenhy-

drate, nicht selten in Kombination mit bestimmten Aminosäuren, Anwendung.

[0005] So ist in der DE-A-29 16 711 ein Verfahren zur Stabilisierung von Blutgerinnungsfaktoren beschrieben, bei dem der Proteinlösung eine Aminosäure und ein Mono- oder Oligosaccharid oder ein Zuckeralkohol zugesetzt werden. Als Aminosäuren werden dabei Glycin, α - oder β -Alanin, Hydroxy-Prolin, Prolin, Glutamin und die α -, β - oder γ -Aminobuttersäure eingesetzt.

[0006] Außerdem ist aus den US-Patentschriften 4 440 679 und 4 623 717 bekannt, dass hitzeempfindliche, therapeutisch aktive Proteine wie der Faktor VIII, Fibronektin, Antithrombin III, α -1-Antitrypsin, Plasminogen, Albumin und Prekallikrein ohne Wirkungsverlust pasteurisiert werden können, wenn ihnen entweder eine konzentrierte wässrige Lösung eines Zuckers oder eines reduzierten Zuckers zugesetzt wird, die auch noch 0,1 bis 0,5 Mol/l einer Aminosäure, insbesondere Arginin, Lysin und/oder Glycin enthalten kann.

[0007] Schließlich ist auch in der deutschen Patentanmeldung 198 564 43.0 ein stabilisiertes Antithrombin-III-Präparat beschrieben, das gegen einen Wirkungsverlust bei der Pasteurisierung durch einen Zusatz von Stabilisatoren geschützt ist, welche aus einem oder mehreren Sacchariden in Mischung mit mehr als 0,5 mol/l einer oder mehrerer Aminosäuren aus der Gruppe Arginin, Lysin, Histidin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Asparaginsäure und ihren Salzen oder Glutaminsäure und ihren Salzen bestehen, wobei jeder dieser Aminosäuren auch noch Glycin und/oder Glutamin zugesetzt sein kann.

[0008] Es wurde nun gefunden, dass sich nach dem in der deutschen Patentanmeldung 198 564 43.0 beschriebenen Verfahren auch noch andere therapeutisch wertvolle Proteine, die kein Antithrombin III enthalten, so stabilisieren lassen, dass sie eine Pasteurisierung oder ein anderes Verfahren zur Virusinaktivierung oder Virusabreicherung nahezu unbeschadet überstehen. Die nach diesem Verfahren zu stabilisierenden Proteine können sowohl aus Plasma oder Organextrakten hergestellt sein. Insbesondere die Blutgerinnungsfaktoren II, V, VII und VIIa (aktivierte Form von F VII), VIII, IX, X, XII und XIII sowie deren Kombinationspräparate wie das sogenannte "Prothrombinkomplex-Konzentrat", bestehend aus FII, FVII, FIX und FX, und das aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrat sowie FIIa (Thrombin) können so mit sehr gutem Erfolg stabilisiert werden. Der gleiche Effekt wurde auch bei dem von Willebrand-Faktor (vWF) oder FVIII/vWF, bei Albumin, bei Immunglobulinen, Proteaseinhibitoren, wie dem C1-Inhibitor, dem α -2-Antiplasmin und dem α -1-Antitrypsin, dem Protein C und dem aktivierten Protein C, Protein S, Protein Z, dem Inhibitor, der durch Gewebethromboplastin initiierten Gerinnung (TFPI = tissue factor pathway inhibitor), sowie bei Fibrinogen, Fibronektin und Plasminogen beobachtet. Dabei lassen sich erfindungsgemäß stabilisierte Protein-Präparate sowohl aus entsprechenden rekombinanten oder transgenen Proteinen herstellen.

[0009] Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein stabilisiertes Proteinpräparat, das kein Antithrombin III enthält und gegen einen Wirkungsverlust bei der Pasteurisierung durch den Zusatz von Stabilisatoren geschützt ist, welche aus einem oder mehreren Sacchariden in Mischung mit mehr als 0,5 mol/l einer oder mehrerer Aminosäuren aus der Gruppe Arginin, Lysin, Histidin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Asparaginsäure und ihren Salzen oder Glutaminsäure und ihren Salzen bestehen, wobei jeder dieser Aminosäuren auch noch Glycin und/oder Glutamin zugesetzt sein kann.

[0010] Das erfindungsgemäß stabilisierte Protein-Präparat enthält als Saccharid ein Monosaccharid, ein Disaccharid oder ein Oligosaccharid in einer Menge von wenigstens 0,5 g/ml, vorzugsweise von wenigstens 1,5 g/ml. Es weist einen pH-Wert von 3,0 bis 9,5, vorzugsweise von 4,0 bis 8,5 auf. Es enthält außerdem eine oder mehrere der oben genannten Aminosäuren in einer Konzentration von mehr als 0,5 mol/l, vorzugsweise von mehr als 0,8 mol/l. Besonders bevorzugt werden Mischungen aus einem Saccharid in einer Konzentration von mehr als 1,5 g/ml mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Aminosäuren in Konzentrationen von über 0,5 mol/l, vorzugsweise von über 0,8 mol/l. Diesen Mischungen kann auch noch Glycin und/oder Glutamin in einer Menge von mehr als 0,5 mol/l, vorzugsweise mehr als 0,8 mol/l, zugesetzt sein. Außerdem ist der Zusatz von löslichen Kalziumsalzen, bspw. in Form von Kalziumchlorid, in Konzentrationen von mehr als 0,5 mmol/l, vorzugsweise mehr als 1 mmol/l, vorteilhaft.

[0011] Die so stabilisierte Lösung wird für 5 bis 50 Stunden, vorzugsweise 8 bis 20 Stunden, bei 40 bis 95°C erhitzt, wobei Temperaturen zwischen 50 bis 70°C, insbesondere zwischen 55 bis 65°C, besonders bevorzugt sind. Die erfindungsgemäß stabilisierten Proteinlösungen eignen sich aber auch zur Virusabreicherung mittels Filtration, bevorzugt der Nanofiltration, oder mittels der Zentrifugation oder zur Behandlung mit bakteriziden oder viriziden Mitteln oder mit Detergenzien. Das zuletzt genannte Verfahren ist als "Solvent-Detergent-Behandlung" bekannt.

[0012] Die Erfindung wird an folgendem Beispiel erläutert:

Beispiel

[0013] Eine wässrige Proteinlösung, die den Faktor VIII in angereicherter Form enthielt, wurde mit Saccharose bis zu einer Konzentration von 1,75 g/ml versetzt. Diese Lösung wurde in mehrere Ansätze aufgeteilt, denen Glycin oder Glutamat und Arginin beigemischt wurden, um für jede der Aminosäuren Konzentrationen von 0,8 bis 2 mol/l zu erreichen. Die so stabilisierten Lösungen wurden für 10 Stunden bei 60°C im Wasserbad erhitzt. Jedem dieser Ansätze wurde vor und nach dem Erhitzen eine Probe zur Analyse entnommen. Die Faktor VIII-Aktivitäten wurde jeweils nach zwei bekannten

Testmethoden untersucht, nämlich dem sogenannten "Clotting Test" und einem chromogenen Test (Coamatic® FVIII). Für jeden Ansatz wurde die Protein-Aktivität berechnet und mit der Aktivität vor der Pasteurisierung verglichen.

[0014] Dabei wurde im ersten Ansatz eine Stabilisierung gemäß dem in der DE-A-29 16 711 offenbarten Stand der Technik durchgeführt, während im zweiten Ansatz die erfindungsgemäße Stabilisierung eingesetzt wurde. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Ansatz		Ausbeute (%)	
1.	Saccharose	1.75 g/ml	82
	Glycin	1.8 mol/l	
	CaCl ₂	0,05 mol/l	
2.	Saccharose	1.75 g/ml	97
	Na-Glutamat	1.5 mol/l	
	Arginin	1.5 mol/l	

[0015] Damit wird gezeigt, dass die in der DE-A-29 16 711 beschriebene Stabilisierung mit einem Zucker und einer Aminosäure wie Glycin zwar eine gewisse Stabilisierung des Faktor VIII bewirkt, jedoch zeigt der Ansatz 2, dass durch die erfindungsgemäße Zugabe von Arginin/Glutamat eine erheblich höhere Stabilisierung erreicht wird, die nahezu die gesamte biologische Aktivität des eingesetzten Faktor VIII unbeschadet lässt.

Patentansprüche

1. Stabilisiertes Protein-Präparat, **dadurch gekennzeichnet, dass** es kein Antithrombin III enthält und gegen einen Wirkungsverlust bei der Pasteurisierung durch den Zusatz von Stabilisatoren geschützt ist, welche aus einem oder mehreren Sacchariden in Mischung mit mehr als 0,5 mol/l einer oder mehrerer Aminosäuren aus der Gruppe Arginin, Lysin, Histidin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Asparaginsäure und ihren Salzen oder Glutaminsäure und ihren Salzen bestehen, wobei jeder dieser Aminosäuren auch noch Glycin und/oder Glutamin zugesetzt sein kann.
2. Stabilisiertes Protein-Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** es als Protein ein oder mehrere Blutgerinnungsfaktoren ausgewählt aus der Gruppe umfassend FII, FV, FVII und FVIIa, FVIII, FIX, FX, FXII sowie deren Kombinationspräparate, den von Willebrand-Faktor (vWF) oder den FVIII/vWF oder ein oder mehrere Proteine ausgewählt aus der Gruppe umfassend Albumine, Immunglobuline, Proteaseinhibitoren, α -2-Antiplasmin, α -1-Antitrypsin, Protein C, aktiviertes Protein C, Protein S, Protein Z, TFPI, Fibrinogen, Fibronek-

tin und Plasminogen enthält.

3. Stabilisiertes Protein-Präparat nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet, dass es** 5
als Saccharid ein Monosaccharid, ein Disaccharid
oder ein Oligosaccharid in einer Menge von wenig-
stens 0,5 g/ml, vorzugsweise von wenigstens 1,0 g/
ml, enthält.
4. Stabilisiertes Protein-Präparat nach den Ansprü- 10
chen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass es**
das Saccharid in einer Menge von mehr als 1,5 g/
ml enthält.
5. Stabilisiertes Protein-Präparat nach den Ansprü- 15
chen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass es**
eine oder mehrere Aminosäuren in einer Menge
von mehr als 0,5 mol/l, vorzugsweise in einer Men-
ge von mehr als 0,8 mol/l, enthält. 20
6. Stabilisiertes Protein-Präparat nach den Ansprü-
chen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass es**
zusätzlich auch noch ein lösliches Kalziumsalz in
einer Menge von wenigstens 0,5 mmol/l, vorzugs-
weise in einer Menge von wenigstens 1,0 mmol/l 25
enthält.
7. Verfahren zur Virusinaktivierung oder Virusabrei-
cherung eines Protein-Präparates, **dadurch ge- 30**
ennzeichnet, dass man ein stabilisiertes Protein-
Präparat gemäß den Ansprüchen 1 bis 6
 - einer Hitzebehandlung bei 40 bis 95°C über ei-
nen Zeitraum von 5 bis 50 Stunden oder 35
 - einer Virusabreicherung mittels Filtration oder
 - einer Virusabreicherung mittels Zentrifugation
oder 40
 - einer Behandlung mit Detergenzien oder bak-
teriziden oder viriziden Mitteln unterwirft.

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 10 9549

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	EP 0 230 956 A (BEHRINGWERKE AG) 5. August 1987 (1987-08-05) *siehe Zusammenfassung, Seite 3, Zeilen 9-11, Beispiel 4, Ansprüche 8-10*	1-7	A61K38/36 A61K38/37 A61K38/38
X	EP 0 249 167 A (BEHRINGWERKE AG) 16. Dezember 1987 (1987-12-16) *cf. Seite 1, Absatz 1, Zeilen 23-53, Seite 5, Zeilen 10-15*	1-7	
X	EP 0 297 294 A (BEHRINGWERKE AG) 4. Januar 1989 (1989-01-04) *cf. Zusammenfassung, Seite 4, Zeilen 9-13, Seite 5, Beispiel 3*	1-7	
X	US 4 623 717 A (FERNANDES PETER M ET AL) 18. November 1986 (1986-11-18) *siehe Zusammenfassung, Spalte 3, letzter Absatz mit Spalte 4, Zeilen 1-12, Spalte 4, Zeile 66 mit Spalte 5, Zeilen 1-40, Spalte 6, Zeilen 29-65, Anspruch 1*	1-7	
Y	DE 37 18 889 A (BEHRINGWERKE AG) 22. Dezember 1988 (1988-12-22) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Ansprüche 1-5, Spalte 4, Absatz 3, Spalte 5, Absatz 4, Spalte 7, Absatz 1*	1-7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7) A61K
Y	US 4 806 524 A (KAWAGUCHI TSUTOMU ET AL) 21. Februar 1989 (1989-02-21) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeile 43 mit Spalte 2, Absatz 1, Beispiele 2-7 auf Spalte 4*	1-7	
Y	EP 0 383 234 A (BEHRINGWERKE AG) 22. August 1990 (1990-08-22) *siehe Zusammenfassung, Seite 6, Spalte 10, Anspruch 4*	1-7	
		-/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 21. September 2001	Prüfer Stoltner, A
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D: in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A: technologischer Hintergrund</p> <p>O: nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P: Zwischenliteratur</p>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 01 10 9549

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile			
Y	US 4 960 757 A (KUMPE GERHARDT ET AL) 2. Oktober 1990 (1990-10-02) *siehe Spalte 1, Zeilen 10-12, Ansprüche 1-8*		1-7	
				RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt				
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 21. September 2001		Prüfer Stoltner, A
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : vor besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : vor besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur				

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.

EP 01 10 9549

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21-09-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0230956 A	05-08-1987	DE 3602688 A1	06-08-1987
		AT 109354 T	15-08-1994
		AU 6810087 A	06-08-1987
		CA 1307373 A1	08-09-1992
		CA 1340217 A1	15-12-1998
		DE 3750298 D1	08-09-1994
		EP 0230674 A2	05-08-1987
		EP 0230956 A2	05-08-1987
		ES 2058066 T3	01-11-1994
		JP 2110923 C	21-11-1996
		JP 8019159 B	28-02-1996
		JP 62209099 A	14-09-1987
EP 0249167 A	16-12-1987	DE 3619565 A1	17-12-1987
		AT 95067 T	15-10-1993
		AU 598268 B2	21-06-1990
		AU 7408787 A	17-12-1987
		CA 1340737 A1	14-09-1999
		DE 3787569 D1	04-11-1993
		DK 296387 A	12-12-1987
		EP 0249167 A2	16-12-1987
		ES 2059323 T3	16-11-1994
		FI 872578 A ,B,	12-12-1987
		JP 5025862 B	14-04-1993
		JP 62292731 A	19-12-1987
		PT 85052 A ,B	01-07-1987
		US 5248767 A	28-09-1993
EP 0297294 A	04-01-1989	DE 3718889 A1	22-12-1988
		AT 73671 T	15-04-1992
		AU 617322 B2	28-11-1991
		AU 1732288 A	08-12-1988
		CA 1338698 A1	12-11-1996
		DE 3869230 D1	23-04-1992
		DK 304288 A	06-12-1988
		EP 0297294 A1	04-01-1989
		ES 2037136 T3	16-06-1993
		FI 882605 A ,B,	06-12-1988
		GR 3004869 T3	28-04-1993
		JP 2690944 B2	17-12-1997
		JP 63317083 A	26-12-1988
		KR 9705837 B1	21-04-1997
		PT 87658 A ,B	01-07-1988
US 4623717 A	18-11-1986	AT 30296 T	15-11-1987

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.

EP 01 10 9549

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21-09-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4623717 A		CA 1187410 A1	21-05-1985
		DE 3176491 D1	26-11-1987
		DK 98681 A ,B,	06-09-1981
		EP 0035204 A2	09-09-1981
		ES 500121 D0	01-01-1982
		ES 8201827 A1	01-04-1982
		JP 1980554 C	17-10-1995
		JP 6011702 B	16-02-1994
		JP 56139422 A	30-10-1981
		MX 6967 E	09-01-1987
		US 4440679 A	03-04-1984
DE 3718889 A	22-12-1988	DE 3718889 A1	22-12-1988
		AT 73671 T	15-04-1992
		AU 617322 B2	28-11-1991
		AU 1732288 A	08-12-1988
		CA 1338698 A1	12-11-1996
		DE 3869230 D1	23-04-1992
		DK 304288 A	06-12-1988
		EP 0297294 A1	04-01-1989
		ES 2037136 T3	16-06-1993
		FI 882605 A ,B,	06-12-1988
		GR 3004869 T3	28-04-1993
		JP 2690944 B2	17-12-1997
		JP 63317083 A	26-12-1988
		JP 9705837 B1	21-04-1997
		KR 87658 A ,B	01-07-1988
		PT 5068106 A	26-11-1991
US 4806524 A	21-02-1989	JP 61097229 A	15-05-1986
		CA 1258629 A1	22-08-1989
		EP 0178665 A2	23-04-1986
EP 0383234 A	22-08-1990	DE 3904354 A1	16-08-1990
		AT 114669 T	15-12-1994
		AU 638969 B2	15-07-1993
		AU 4933990 A	30-08-1990
		CA 2009946 A1	14-08-1990
		DE 59007785 D1	12-01-1995
		DK 383234 T3	01-05-1995
		EP 0383234 A2	22-08-1990
		ES 2066020 T3	01-03-1995
		IE 65920 L	14-08-1990
		JP 2264799 A	29-10-1990
		JP 2930243 B2	03-08-1999
		KR 149999 B1	17-08-1998

EPO FORM P461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 10 9549

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21-09-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0383234	A		PT	93128 A ,B	31-08-1990
			US	6239261 B1	29-05-2001
US 4960757	A	02-10-1990	DE	3230849 A1	23-02-1984
			AT	47525 T	15-11-1989
			AU	587365 B2	17-08-1989
			AU	1810983 A	23-02-1984
			CA	1203166 A1	15-04-1986
			DE	3380764 D1	30-11-1989
			EP	0103196 A2	21-03-1984
			ES	524992 D0	01-08-1985
			ES	8506450 A1	16-11-1985
			GR	78934 A1	02-10-1984
			IL	69515 A	30-01-1987
			JP	1980556 C	17-10-1995
			JP	6094419 B	24-11-1994
			JP	59053428 A	28-03-1984
			NO	832977 A ,B,	20-02-1984
			NZ	205306 A	20-02-1987
			PT	77213 A ,B	01-09-1983
			ZA	8306093 A	25-04-1984

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

